

201128112B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# フォン・ヒッペルリンドウ病の 病態調査と診断治療系確立の研究

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者

執 印 太 郎

平成24年（2012年）3月

## 目 次

I.	構成員名簿	1
II.	総合研究報告	3
	執印 太郎 (高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学)	
	(資料) 分担研究報告	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究	13
	菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病全国疫学調査の解析およびまとめ:	
	中枢神経系血管芽腫	20
	倉津 純一 (熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門脳・神経科学 講座脳神経外科学分野)	
	中村 英夫 (熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門脳・神経科学 講座脳神経外科学分野)	
	中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療	22
	宝金 清博 (北海道大学大学院医学研究科脳神経外科)	
	寺坂 俊介 (北海道大学大学院医学研究科脳神経外科)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確率の研究	25
	西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科)	
	脳脊髄血管芽腫の経過観察と内耳リンパ嚢腫の発症リスク	27
	夏目 敦至 (名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座脳神経外科)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究	
	腎癌の診断・治療	31
	篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドラインの作成	
	フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病ガイドブックの作成	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病難治例の臨床的検討	34
	矢尾 正祐 (横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学)	
	VHL 病全国疫学調査の解析およびまとめ (網膜血管腫)	41
	石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)	
	福島 敦樹 (高知大学教育研究部医療学系眼科学)	
	米谷 新 (埼玉医科大学眼科)	
	VHL 病の病態調査と診断治療系確立の研究: 膵病変	
	(膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞)	43
	伊藤 鉄英 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	
	西森 功 (西森医院)	
	五十嵐久人 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	

(資料) フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン	53
(資料) フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック	101
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	155
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	159

〔 I 〕

構成員名簿

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	執印 太郎	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	教 授
研究分担者	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科	准 教 授
	矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学	准 教 授
	菅野 洋	横浜市立大学医学部脳神経外科	客員准教授
	宝金 清博	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野	教 授
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	准 教 授
	倉津 純一	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	教 授
	米谷 新	埼玉医科大学眼科	教 授
	福島 敦樹	高知大学教育研究部医療学系眼科学	教 授
	石田 晋	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	教 授
	西森 功	西森医院	院 長
	伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准 教 授
研究協力者	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	教 授
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科	教 授
	寺坂 俊介	北海道大学病院脳神経外科	講 師
	三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	准 教 授
	五十嵐 久人	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助 教
	中村 英夫	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	講 師
	加瀬 諭	北海道大学病院眼科	医 員
	山崎 一郎	高知大学教育研究部医療学系手術部	講 師
	田村 賢司	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	助 教
	新開 真由美	ほっと Chain (患者会)	会 長
	島田 洋介	ほっと Chain (患者会)	事 務 局 長

# 〔Ⅱ〕

## 総合研究報告

## フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究

研究代表者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病の病態調査として、発症する最も多い病態である中枢神経系血管芽腫（脳内血管芽腫、脊髄血管芽腫、放射線治療の意義など）、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞の病態と治療法の全国病態調査を行った。各病態の発症数、発症頻度、各治療法による臨床的経過を検討した。これに基づき VHL 病診療ガイドライン(以下、ガイドライン)と患者向けガイドブックを作成し運用を図った。成果として①病態の概要が明らかとした。その結果、全家系数は 276 家系、全患者数は 409 人であった。中枢神経系血管芽腫は 294 例（発症頻度、71%）、治療は主に摘出手術で、放射線治療も一定の効果を認めた。腎細胞癌は 206 例（50%）、治療は腎摘出、腎部分切除、ラジオ波焼灼であった。網膜血管腫 140 例（34%）、治療はレーザー凝固であった。褐色細胞腫は 62 例（15%）、治療は摘出術であった。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞は各々、53 例（13%）、152 例（37%）、治療は各々膵部分切除、経過観察であった。これら腫瘍は主に発症の中央値が同型の一般の腫瘍より約 10-30 年早期発症であった。本邦 VHL 病の生命予後は比較的良好であるが、早期発症と頻回の治療による各臓器の機能低下が明らかとなった。この結果に基づき②ガイドラインを作成して各専門分野学会（日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本泌尿器科学会、日本膵臓学会）の推薦を得た。ガイドラインは高知大学のホームページに掲載し、上記分野の専門医に配布し、VHL 病患者会で報告した。③患者版ガイドラインである VHL 病ガイドブックと患者自身が病歴を記載する「マイカルテ」を作成した。④班員の連携でガイドラインを運用し、VHL 病各症例の診断と治療案を提示する検討を試行した。この成果は多くの希少難病への基本的対応策になると考えられた。

### 研究分担者

篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科  
准教授

矢尾 正祐

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子  
遺伝学 准教授

菅野 洋

横浜市立大学医学部脳神経外科学  
客員准教授

宝金 清博

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科  
教授

西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科  
教授

夏目 敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態  
制御学講座 脳神経外科 准教授

倉津 純一

熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医  
療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学  
分野 教授

米谷 新

埼玉医科大学眼科 教授

福島 敦樹

高知大学教育研究部医療学系眼科学 教授

石田 晋

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
教授

西森 功

西森医院 院長

伊藤 鉄英

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科  
准教授

## A. 研究目的

VHL 病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患で過去に国内で大規模に調査された事はない。多発再発性に発症する網膜血管腫、脳脊髄の血管芽腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍に根本的な治療法はない。画一的な診断治療・経過観察が困難な疾患である。本研究では「1. VHL 病患者の全国の患者数、長期経過における腫瘍の発症と治療経過について大規模全国調査を行い国内の患者の概要を解明する。 2. 現在の国内の病態に即した診断と治療ガイドラインを作成し、国内の関連領域の専門医に提示する。 3. 過去の各医療施設の治療経験から判断し国内の VHL 病について各地域の拠点施設による全国ネットワークを構築し VHL 病の治療・経過観察に貢献できる組織の確立と運用を図る。」の 3 点を目的とした。さらに患者向けのガイドライン簡易版である VHL 病ガイドブックの作成を行った。本研究の特色は発症数が少ない難治性疾患 VHL 病について本格的な調査を行い、診断治療指針を作成して、拠点施設による

組織を形成し、ガイドラインを運用することである。希少難治性疾患の診断治療の研究は、国内で必要不可欠で、本研究は他の希少難治性疾患への取り組み方のモデルとなる。VHL 病の診断治療と経過観察体制が確立すれば、同じ方法と組織で多くの希少難病の診断治療の取り組みが可能なる。

## B. 研究方法

### 1. 病態調査

泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科の各領域の専門医で VHL 病調査研究班を組織した。VHL 病患者の全国の患者数、長期経過における各腫瘍の発症過程と治療経過について各領域で調査形式により各専門学会の許可を得て全国調査を行った。調査対象病態は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍とした。調査項目は下記である。

- 1) 性別、2) 現在の年齢、3) 居住県
- 4) 発症年齢、5) 手術回数(治療内容と結果)、
- 6) 最終経過(ECOG Performance Status 等)、
- 7) その他(特記事項)



## 2. VHL 病診断と治療、経過観察のガイドライン作成

国内の VHL 病の専門家の合議により国内 VHL 病の病態に適したガイドラインを作成した。さらに平成 21-23 年度の調査結果を集計してその結果からガイドラインの内容検討を 3 年間行った。また海外の指針や開発中の治療方法に従い内容改訂を行った。各専門学会にガイドラインの適否の審査を依頼した。

## 3. 患者向け VHL 病ガイドブックと「マイカルテ」作成

ガイドラインを患者向けに平易に記載し患者の意向をふまえて、質問事項に回答した VHL 病ガイドブックと、患者個人が一生の病歴を一括して記載し手術や投薬履歴なども記載できる「マイカルテ」を作成した。

## 4. ガイドラインの試行的運用

研究分担者連携でガイドラインを利用した VHL 病患者症例の症例提示と治療案検討を試行した。

### (倫理面への配慮)

代表者名で疫学調査として学内倫理委員会の認可を受け氏名など個人情報疫学調査には含まないように配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 病態調査

#### (1) 患者及び家系の総数 (執印担当)

3 年間の調査結果では本邦で 276 家系、409 名の VHL 病患者の存在が確認された。VHL 病は VHL 病 1 型 (褐色細胞腫発症なし)、VHL 病 2 型 (褐色細胞腫発症あり) に分類される。2 型は腎細胞癌発症の有無でさらに 2 型 A (腎癌なし)、2 型 B (腎癌あり) に分類され、さらに褐色細胞腫のみが発症

するものを 2 型 C と分類される。表 1 に今回の調査で判明した VHL 病の分類別発生頻度を示した。VHL 病 1 型が 85%、VHL 病 2 型が 15%であった。患者分布は人口の多い大都市部に多く分布していることが判明した (図 1)。

表 1 本邦における VHL 病分類別発生頻度

分類	症例数
VHL 病 1 型	348 (85%)
VHL 病 2 型 A	30 (7%)
VHL 病 2 型 B	20 (5%)
VHL 病 2 型 C	11 (3%)



図 1 VHL 病患者の全国分布

### (2) 中枢神経系血管芽腫

(宝金、菅野、西川、夏目、倉津担当)

中枢神経系血管芽腫は 294 例であった。発症平均年齢は小脳血管芽腫では初発時平均年齢  $30.8 \pm 12.7$  (SD) 歳、2 個以上の複数個発生例では  $24.2 \pm 11.2$  歳と有意に若年の傾向が見られた ( $P < 0.05$ )。中央値 28 歳 (7-75 歳)。脊髄血管芽腫でも同様であった。その内、中枢神経系血管芽腫を伴っていたものは 200 例 (68.1%)、伴っていなかったものは 94 例 (31.9%) であった。中枢神経系血管芽腫は合計で 440 個認められ、このうち小脳血管芽腫は 274 個 (62.3%)、脳幹血管芽腫は 60 個 (13.6%)、脊髄血管芽腫は 106 個 (24.1%) であった。同一部

位に多発する例では初発時年齢が小脳で 24.2 歳、脊髄で 21.8 歳と低年齢であった。治療は摘出術か放射線治療がなされていた。

### (3) 脊髄血管芽腫

(宝金、菅野、西川、夏目、倉津担当)

脊髄血管芽腫の発症は、全 VHL 病患者の 20% に合併し、その発症部位は頸椎 50%、胸椎 38.8%、腰椎 12.2% で、下部脊椎ほど発症が少ない傾向があった。発症年齢は平均 25.4 歳であった。手術回数は平均 1.6 回で、手術回数と performance status (PS) に相関はないが、重度の障害である PS3、4 は約 13% の症例に認められた。

### (4) 中枢神経系血管芽腫の放射線治療

(宝金、菅野、西川、夏目、倉津担当)

VHL 病中枢神経系血管芽腫への放射線治療の効果を調査した。血管芽腫の内 82 症例 (41%) に放射線治療が行われていた。小脳血管芽腫への定位放射線治療は比較的安全性が高く、定位放射線治療による遅発性合併症の頻度はきわめて低かった。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様であった。放射線治療は症候性で手術リスクが高い例、手術不能病巣に積極的ではないが考慮されるべきであると理解された。

### (5) 網膜血管腫 (石田、米谷、福島担当)

全国調査の結果 140 例 (34%) (男 : 女 = 70 : 70) で発症していた。欧米の網膜血管腫の約 1/2 の頻度である。初発の平均発症年齢は 28.5 歳、中央値 28 歳 (5-68 歳) で発症の年齢分布は 15 歳から 35 歳までの青壮年期に発症しやすい。両眼性、多発性 (網膜中間周辺部) に発症することが多かった。治療法はレーザー光凝固術が 1-10 回までされていた。大きな血管腫には冷凍凝固術が、重症で滲出性網膜剥離により視力

低下をきたす例では新規に抗 VEGF 眼内注射療法がなされていた。重症例では硝子体手術となるが失明のリスクを伴っていた。

### (6) 腎細胞癌 (篠原、矢尾、執印担当)

腎細胞癌は 206 例 (50%) (男性 104 例、女性 102 例) で発症していた。初発の発症平均年齢 37.8 歳 : 中央値 35 歳 (15-75 歳) であった。全例が治療を受けており 68 例 (44%) が 2 回以上の治療を受けていた。19 例 (12%) で遠隔転移があり肺転移が多かった。治療は腎摘出・腎部分切除術・腫瘍核出術であった。患者の生命予後は良いが、治療回数増加とともに、腎摘出例では eGFR の低下を認め、慢性腎障害 (CKD) の状態となり患者の QOL が低下していた。腎部分切除のみの例では腎機能低下は軽微であった。

### (7) 褐色細胞腫 (矢尾、篠原、執印担当)

褐色細胞腫の発症数 62 例、頻度は 15.1% であった (男女とも同数)。初発時の平均年齢 29.7 歳で中央値 31.5 歳 (10 歳-75 歳) であった。両側例が約 42% で、約 10% が非機能性で患者予後は良好であるが、非常に希な悪性例が 4 例 (6%) 存在し褐色細胞腫による死亡例は 5 例 (8%) であった。治療は摘出手術が主で複数回以上の手術例は 19%、両側摘出例は副腎不全となりステロイド補充を行っていた。

### (8) 膵神経内分泌腫瘍 (伊藤、西森担当)

発症者数は 53 (男 : 女 = 20 : 33)、頻度は約 12.9%。初発時の平均年齢は 34.7 歳、中央値 34 歳 (14-65 歳)、30 歳から 39 歳に発症のピークを認めた。膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞の合併例は 4.1% (17/409) であった。膵神経内分泌腫瘍例の 32.1% に膵嚢胞の合併がみられた。病期としては stage I

症例の頻度が多かった。一般に嚢胞との合併例は17例(32%)であった。治療は76.4%(26/34)が腭切除術もしくは核出術を行っていた。予後的には腭神経内分泌腫瘍が死因となった症例報告はなく、比較的良好と思われた。

### (9) 腭嚢胞 (伊藤、西森担当)

発症者数は152(男:女=70:82)、発症頻度:37.1%(152/409)であった。初発時の平均年齢34.4歳、中央値33歳(15-68歳)、発症年齢分布は腭内分泌腫瘍と同様に30歳から39歳であった。腭嚢胞例の11.2%に腭神経内分泌腫瘍を合併していた。14例に治療歴があり、手術を受けた患者の多くが腭切除術を行っていた。

### 2. ガイドラインについて

疾患の解説も含めて診断と治療に関するガイドラインを作成した。構成は下記のように作成した。

### フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病

#### 診療ガイドライン

1. VHL 病の歴史、2. 発症機構とVHL 蛋白の機能、3. 発症する腫瘍とその特徴、4. 臨床診断基準、5. 臨床的分類、6. 診断法(臨床的診断法、遺伝子診断法)、7. 遺伝カウンセリング、8. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン、9. 各腫瘍の経過観察・治療フローチャート(中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、褐色細胞腫、腎癌、腭神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢腫)。

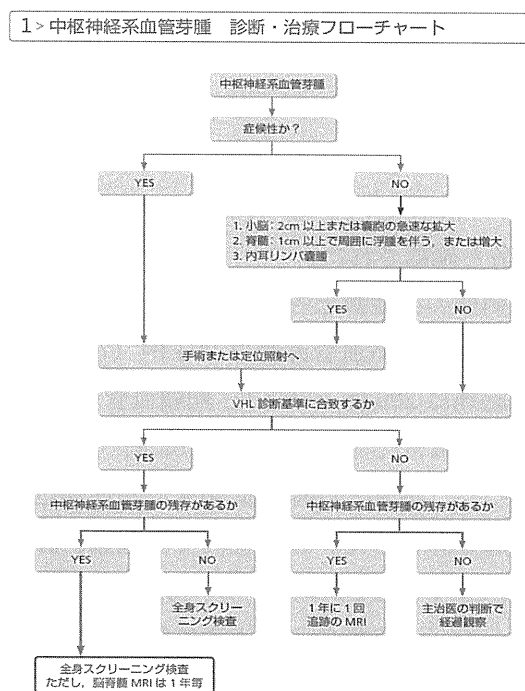
下記に参考として各疾患の経過観察開始時期(図2)と中枢神経系血管芽腫フローチャート(図3)を示した。さらに[http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs\\_urol/html/topics/VHL-guide/guide.htm](http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs_urol/html/topics/VHL-guide/guide.htm)にVHL病診療ガイドライン全文を提示した。

図2 各疾患の経過観察開始時期

疾患名	0-9歳	10-19歳	20歳以上
網膜血管腫	0歳～ 眼底検査 <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1回		
褐色細胞腫	2歳～ 問診・生化学検査	1年に1回 腹部超音波 2～3年に1回 腹部MRI	1～2年に1回 腹部CT
中枢神経系血管芽腫 (含む内耳リンパ嚢腫)		11歳～ 2年に1回脳脊髄MRI	
腎癌		15歳～ 腹部CT* <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	
腭神経内分泌腫瘍(嚢胞)		15歳～ 腹部CT <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	

\*腎癌診断がある場合は腹部MRI  
腎臓、副腎、膵臓の画像検査は、各診療科の協力によりできる限り、少ない回数で行う。

図3 中枢神経系血管芽腫フローチャート



### 3. 患者向けVHL病ガイドブックと診療記録ノート「マイカルテ」の作成

患者にVHL病診断治療が理解できるように内容を平易にした患者向けVHL病ガイドブックを作成した。これは患者自身または主治医が各疾患の診断治療履歴を疾患ごとに簡単に記載する形式で、治療歴が追加されればページを増やす形式とした。ガイドブックはガイドラインとほぼ同じ構成で作成し、マイカルテは①プロフィール、②経

過年表、③年間診療予定、④受診科（脳神経外科、眼科、泌尿器科、消化器内科、耳鼻科、婦人科、小児科、その他）、⑤検査データの見方/添付スペース、⑥検査結果添付、⑦薬歴メモ、⑧フリースペース（メンタル面・カウンセリング等）とした。

#### 4. ガイドラインの試行的運用

匿名化し守秘性の高いネット会議システムにて、各班員が診断治療を担当して診断治療に問題点がある症例を提示し、各専門医の合議による症例検討をおこなった。

#### D. 考察

本邦のVHL病について3年の疫学調査を行った。調査結果は約70%の回答率であった。その結果で本邦VHL病患者は276家系、409名と確認された。

各病態の発症数と各病態の頻度(括弧内)は、中枢神経系血管芽腫は294例(71%)、腎細胞癌は206例(50%)、網膜血管腫は140例(34%)、褐色細胞腫は62例(15%)であった。海外と同様に低頻度で悪性褐色細胞腫が存在した。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞は各々、53例(約13%)、152例(37%)であった。各病態は主に平均年齢、中央値とも20歳-35歳と一般の腫瘍より30歳ほど早期発症である。これらの発症頻度は欧米に比べて中枢神経系血管芽腫はほぼ同じであり、腎細胞癌は20%ほど高値であり、網膜血管腫は約半分の頻度であった。このように本邦VHL病の病態は3年間の調査で確実に明らかにできた。

調査と文献的考察によりVHL病で発症する主要病態の治療方法は確定することができた。中枢神経系血管芽腫の治療は主に摘出手術で、手術困難例では放射線治療も一

定期間は治療効果を示すと判断された。腎細胞癌の治療は腎部分切除が中心で、次いでラジオ波焼灼が有効であった。治療回数が増えるほど腎機能(eGFR)の低下を認めた。網膜血管腫の治療はレーザー凝固であるが、最近の傾向として滲出性病変を伴う重症例で分子標的治療薬である抗VEGF抗体の眼内注入療法がなされていた。褐色細胞腫の中心的治療は副腎摘出術で、部分切除も可能であった。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞の治療は各々、膵部分切除、経過観察と理解された。膵神経内分泌腫瘍の発症数は比較的少ないが、膵臓は腎臓に並ぶ腹部の重要臓器であり温存手術が困難な臓器であるため、治療に難渋する傾向があった。ただし、どの病態でも治療困難例が存在した。この結果より各専門医の合議で、診断治療開始時期も含めて、本邦病態に即したガイドラインを作成して関連学会の推薦を得た。

希少疾患であるため患者向けガイドブック、患者携帯用の診療記録ノート、「マイカルテ」を作成してこれを患者会から各患者に配布することとした。

専門医連携によるガイドラインの運用を図るため、インターネット会議システムを利用した症例検討と患者向け指示書作成を試行した。これは本研究の次期計画としてガイドライン運用を図ることとなるが、その問題点を抽出するために重要な試みと考えられた。

#### E. 結論

今回の調査結果で276家系、409名の患者数が判明し、VHL病の各病態の早期発症病態が明らかとなった。VHL病は診断治療

法が確立しつつあり、生命予後は以前より改善しつつあった。頻回（～10回）の発症で頻回の外科的治療により患者のQOL低下が明らかとなった。研究結果に基づきガイドラインを作成した。さらにその運用を試みた。ガイドラインを簡略化した「VHL病ガイドブック」と患者携帯用診療記録ノート「マイカルテ」を作成した。今後、専門医連携によるガイドラインの運用が重要と判断された。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行. von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学会雑誌、2012;103(3):552-556.
2. 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎一郎、田村賢司. 本邦 von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果、日本泌尿器科学会雑誌、2012;103(3):557-561.
3. 菅野 洋：家族性脳腫瘍の基礎と臨床. BRAIN and NERVE. 2012;64(5):557-564.
4. 鴨嶋雄大、寺坂俊介、下田祐介、小林浩之、黒田敏、浅野剛、山口秀、村田純一、宝金清博：巨大延髄背側血管芽腫の1治療例 No Shinkei Geka 2012; 40(3): 229-234.
5. 矢尾正祐：【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】腎がん かかりつけ医から専門医への質問、家族性に腎がんを発症する VHL 病に関して教えてください。治療増刊、2011;93(4):1064-1066.
6. 松下恵理子、福島敦樹、石田晋、白木邦彦、米谷新、執印太郎. von Hippel-Lindau (VHL) 病における網膜血管腫発症の全国疫学調査結果、あたらしい眼科、2011;28(12):1773-75.
7. Kanno A, Satoh K, Hamada S, Hirota M, Masamune A, Motoi F, Egawa S, Unno M, Ishida K, Kimura K, Shuin T, Shimosegawa T. Serous cystic neoplasms of the whole pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease. Intern Med. 2011;50(12):1293-8.
8. Shuib S, Wei W, Sur H, Morris MR, McMullan D, Rattenberry E, Meyer E, Maxwell PH, Kishida T, Yao M, Latif F, Maher ER. Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer. 2011;50(7):479-88.
9. Aoyama T, Hida K, Houkin K. Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: clinical characteristics of 13 lesions. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(8):561-6.
10. Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan--20-year study. Int J Clin

- Oncol. 2011;16(4):314-21.
11. Suzuki M, Ozawa Y, Kubota S, Hirasawa M, Miyake S, Noda K, Tsubota K, Kadonosono K, Ishida S. Neuroprotective response after photodynamic therapy: Role of vascular endothelial growth factor. *J Neuroinflamm.* 2011;8:176.
  12. Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(36):4515-8.
  13. Natsume A, Kondo Y, Ito M, Motomura K, Wakabayashi T, Yoshida J: Epigenetic aberrations and therapeutic implications in gliomas. *Cancer Sci* 101: 1331-1336, 2010.
  14. Nishikawa R. Standard therapy for glioblastoma - A review of where we are. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):713-9.
  15. Yamazaki Y, Kanno H, Maeda K, Yoshida T, Kobayashi N, Kubo A, Yamaguchi Y, Saito T. Engrafted VHL peptide-delivered bone marrow stromal cells promote spinal cord repair in rats. *Neuroreport.* 2010;21(4):287-92.
  16. Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, Hanazaki K. Incidence of and predictive risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with ordinary pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):75-6.
- 和文著書
1. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン. 平成21-23年度「フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班. 2011年12月. 中外医学社, 東京.
  2. フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック. 平成21-23年度「フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班. 2012年2月. 中外医学社, 東京.
  3. 執印太郎: von hippel-Lindau病, 日本臨床増刊号 腎臓症候群 (第2版) 上 2012; 550-554, 日本臨床社, 東京.
  4. 菅野洋: von Hippel-Lindau病: どのように治療方針を説明するか? 宮本享ほか編集 EBM脳神経外科疾患の治療 2011-2012. 2010; 206-210, 中外医学社.
  5. 菅野洋: von Hippel-Lindau病. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 2010; 214-218, 日本臨床社.
- <研究課題の実施を通じた政策提言>
1. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン. 平成 21-23 年度「フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班. 2011年12月. 中外医学社, 東京.
  2. 腎癌診療ガイドライン 2011年版. 日本泌尿器科学会編. 2011年11月. 金原出版, 東京.
- 学会発表
1. 田村賢司、執印太郎: von

- Hippel-Lindau 病の病態調査. 日本人類遺伝学会第 55 回大会、平成 22 年 10 月 28 日 (埼玉)
2. 山崎 一郎、執印 太郎 : von Hippel Lindau (VHL) 病の病態調査、第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会、平成 23 年 6 月 17 日 (京都)
  3. 福島敦樹、執印太郎 : フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病網膜血管腫に対する診療アルゴリズムの作成とその評価、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 (東京)
  4. 菅野 洋、村田英俊、川原信隆 : von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療戦略、第 70 回日本脳神経外科学会、平成 23 年 10 月 12 日 (横浜)
  5. 執印太郎 : VHL 診療ガイドライン、第 76 回日本泌尿器科学会東部総会「教育講演 6」平成 23 年 10 月 21 日 (横浜)
  6. 執印太郎、倉津純一 : von Hippel Lindau 病、第 29 回日本脳腫瘍学会学術集会教育セミナー「1. 遺伝性脳腫瘍」①フォン・ヒッペル・リンドウ病、平成 23 年 11 月 29 日 (岐阜)

I. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

# 〔資料〕

分担研究報告



## フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究

研究報告者 菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科学

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は、遺伝性多発腫瘍性疾患で、中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膝病変などを発症する約3万6千人に1人にみられるが、本邦におけるVHL病の病態はまだ不明な部分が多い。

中枢神経系血管芽腫は本邦のVHL病患者では最も高率にみられる種類の腫瘍であり、VHL病患者の約70%以上に発症する。VHL病の血管芽腫は、弧発性の血管芽腫と同様に小脳、脊髄に好発する。

VHL病の診断基準は、家族歴がある場合とない場合で異なり、家族歴がある場合はVHL病で見られる病変が一つでも認められればVHL病と診断できるが、家族歴がない場合はVHL病で見られる腫瘍が中枢神経系とそれ以外の臓器に、あるいは中枢神経系に複数存在すればVHL病と診断される。多発性血管芽腫は従来のVHL病の診断基準を厳密には満たさなかったが、2003年のLonserらの報告以降、多発性血管芽腫があればVHL病と診断するというように変わり、ここでもそれに準じた。

### A. 研究目的

von Hippel-Lindau (VHL)病は、小脳、脳幹、脊髄、網膜の血管芽腫(hemangioblastoma)、腎細胞癌(renal cell carcinoma)、褐色細胞腫(pheochromocytoma)、膝、腎、精巣上体の嚢胞性病変などを発生する常染色体優性の遺伝性多発腫瘍性症候群であり、母斑症(神経皮膚症候群)の一種である。本疾患の最初の報告例は1864年にフランスでGalezowskiが報告した眼と脳の腫瘍で死亡した症例であると考えられるが、その後、1904年にドイツの眼科医Eugene von Hippelが網膜血管腫の家族例をまとめて優

性遺伝性疾患として提唱して、腎臓にも腫瘍や嚢胞を合併する疾患として認知され、1926年にスウェーデンの病理医Arvid Lindauは小脳・網膜の血管芽腫を生ずる40症例をまとめて遺伝性中枢神経系血管腫症として報告している2)。その後、1936年にDavisionらは網膜と中枢神経系に生じた多発性血管芽腫にvon HippelとLindauの功績に因み、初めて「von Hippel-Lindau病」という病名を用いたが、病名として一般的になったのは1964年にMelmonとRosenが一つの疾患概念として提唱してからである。VHL病は常染色体優性遺伝性で各種の腫

瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜の血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では3-4万人に1人とされる。本邦の正確な発症頻度、各腫瘍の好発年齢、発症関連因子の実態は解明されていない。VHL病の診断基準は、欧米の先進国（米国、ドイツ、イギリス、フランス、オランダ）では、作成されているが、本邦では作成されていない。

本研究では全体では診断治療指針の確立を目的するが、この分担領域では、VHL病の診断基準に関する検討およびVHL病症例を3例呈示してそれらに関する検討を行った。

## B. 研究方法

VHL病の診断基準として、すでに記載されている内外の文献を参照した。参照した文献は以下の参考文献に掲げる。参照した文献に記載されているVHL病の診断基準と調査で収集された本邦のVHL病の実際の症例の症候を比較検討し、整合性があるか検討し、実際に即している診断基準を採用した。

症例報告に関しては、3例のVHL病症例について、これまでの臨床経過、治療歴、画像診断、検査所見などを呈示して、今後の推奨される治療について検討した。

## C. 研究結果

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診断基準として、当該研究班として以下のように提案した。

### 1. 血縁者にVHL病がいる場合

網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、腎癌、褐色細胞腫、膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）精巣上体嚢胞腺腫 があることが診断されている方。

### 2. 血縁者にVHL病がない場合

① 中枢神経系血管芽腫と網膜血管腫または多発性中枢神経血管芽腫が過去または現在ある方。

② 中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下にのべる病気がある方。

腎癌・褐色細胞腫

膵臓の病気

（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）

精巣上体嚢胞腺腫

この結果に関しては、フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療ガイドラインに盛り込んだ。

症例1. 49歳女性。30歳時、鞍上部血管芽腫手術し、血管芽腫が右視神経に浸潤してただけ摘出し右眼失明となる。33歳時に、嚢胞を伴った小脳血管芽腫のため、ふらつき、頭痛出現し、小脳血管芽腫手術。その後、36歳時に、上位頸髄の脊髓血管芽腫手術を施行したが、これは部分摘出となり、画像でフォローアップとなった。38歳時、膵内分泌腫瘍（P-NET）認められたが、そのまま経過観察となった。42歳時、膵内分泌腫瘍の肝転移が認められ、これに対してTAE開始。以後TAEを十数回施行（図3, 4）。肝転移は治癒にいたっていないが、症状の悪化は見られず。48歳時に、当院（横浜市大病院）に相談で来院し、C1の脊髓血管芽腫摘出施行（図1, 2）。術後、後遺症は両上肢の軽い知覚障害のみであり、運動麻痺は認めなかった。ところが、49歳時に収縮期200mHgを超える高血圧と高血糖を認

め、それと共に身体の不調を訴えた。ACTH高値 (>150) を呈し、膵内分泌腫瘍からのACTH分泌と考え、クッシング症候群の診断でメトピロンを用いた薬物療法中である。現在、頭蓋内病変としては、図 3, 4 に示すように小脳血管芽腫と側脳室下角の血管芽腫が認められるのみで、これらによる症状は認めていない。



図 1 C1 の頸髄血管芽腫(術前)



図 2 C1 の頸髄血管芽腫(術後)



図 3 小脳血管芽腫



図 4 側脳室下角の血管芽腫

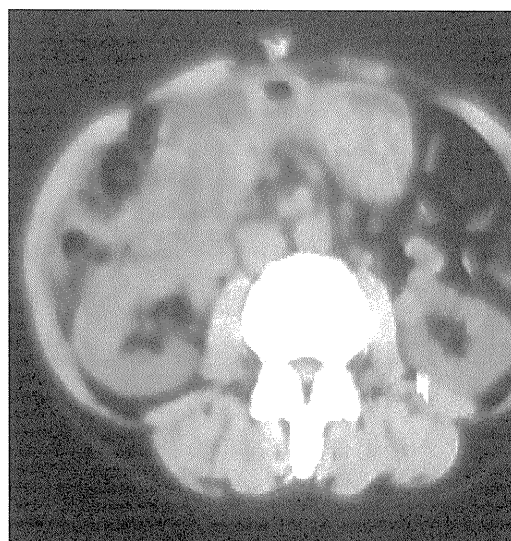


図 5 膵内分泌腫瘍

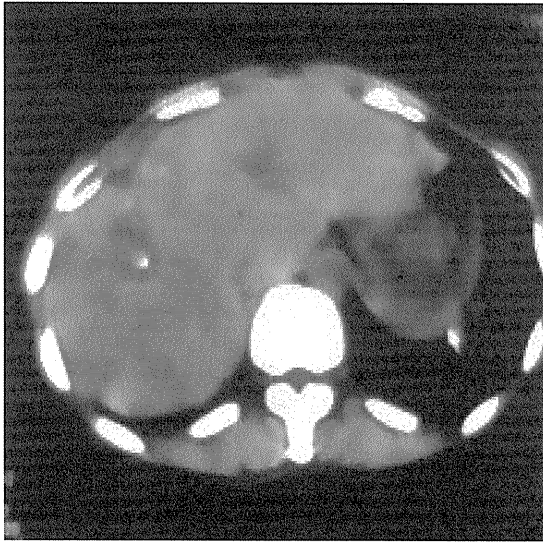


図6 膵内分泌腫瘍の多発肝転移

この症例の場合、問題点として 1) 脊髓 (C1) の腫瘍の手術後に、両上肢知覚障害 (しびれ) が残っており、これは癒着のためとも考えられるが、このまま経過観察でよいか、癒着を剥離する手術をすべきか。2) 現在認められる小脳血管芽腫と側脳室下角の腫瘍は症状もないので、経過観察でよいか。3) 膵内分泌腫瘍は肝転移しているだけでなく、一部は ACTH 分泌性と考えられ、これに対しては、現在薬物治療のみが根本的に治療は可能か。という 3 つの問題点を提起した。

これらに対する意見としては、1) の C1 の脊髓血管芽腫術後のしびれは致し方なく、癒着を剥離するような手術はすべきないという意見が多数であった。また、2) の中枢神経系血管芽腫に関しては、現在症状もないことから経過観察でよいであろう、もし増大するような場合は直達手術を施行した方がよいとの意見が多数であった。3) の ACTH 産生の膵内分泌腫瘍の治療に関しては、根治的手術は困難であり、現在の治療で仕方

ないのではないかという意見が多数であった。

症例 2. 47 歳男性で、20 歳時、網膜血管芽腫にて右眼失明。24 歳時、小脳血管芽腫手術を受け、28 歳時、左腎細胞癌に対して左腎摘を施行。35 歳時、多発性の胸髓の脊髓血管芽腫手術を受け、39 歳時には、小脳血管芽腫の手術を施行したが、鞍上部腫瘍 (血管芽腫) は摘出せず、残した。その後、紹介となり、45 歳時に嚢胞性の小脳橋角部腫瘍 (血管芽腫) を部分摘出。46 歳時には、右腎に対して高周波治療を施行した。左腎は 10 代で摘出されており、右腎は石灰化を認めるが腎癌は認めない。この症例 2 の問題点としては、1) 中枢神経系の血管芽腫に対して、現在、症状は軽度の歩行障害のみなので、脊髓空洞症となっている脊髓に対してはこのまま経過観察でよいのか、また、その他の中枢神経系血管芽腫に対しては症状の増悪がなければこのまま経過観察でよいのか、2) 腎癌に対しては、高周波治療が行われたものの、これはこのまま経過観察でよいのかということが挙げられる。1) に関しては、全員一致した意見として、このまま経過観察でよいとのことで、2) に関しては、高周波治療で腎癌は治療できているので このまま経過観察でよいという意見で一致した。

症例 3. 16 歳時、網膜血管腫に対し、レーザー治療を受ける。18 歳時、脊髓血管芽腫 (Th12) の摘出術を受ける。術後一過性に両下肢麻痺となるも完全に回復した。22 歳時、腎細胞癌の核出術を施行。腎癌に関してはその後再発なし。24 歳時、多発性小脳血管芽腫を摘出。その後、28 歳時に小脳血管芽腫を摘出したが、小脳血管芽腫が再発